ChimieEuropa

Excelență în cercetarea chimică la nivel mondial

articol de cercetare

doi.org/10.1002/ceur.202300013

www.journal.chemistry-europe.org

Un concept unificator pentru formarea prebiotică a nucleozidelor ARN-pirimidinice

Jonas Feldmann+,[a] [b] Mads K. Skaanning+,[a,b] Marcus Lommel,[a] Tobias Kernmayr,[a]

Peter Mayer,[al și Thomas Carell*[a]

Întrebarea cum s-ar fi putut forma nucleozidele ca molecule precursoare esențiale pe Pământul timpuriu este una dintre numeroasele provocări asociate cu originea vieții. În acest context, sinteza prebiotică a nucleozidelor pirimidinice este discutată în mod controversat. Pentru pirimidine, au fost propuse, la prima vedere, două căi de reacție contradictorii, plauzibile din punct de vedere prebiotic, bazate fie pe oxazol, fie pe chimia izoxazolului. Acest studiu arată că aceste două secvențe de reacție pot fi îmbinate în condiții prebiotic rezonabile,

Sugerând că ambele căi ar fi putut coexista și ar fi putut interacționa. S-a descoperit că precursorul cheie 3-aminoizoxazol reacţionează cu intermediarul cheie al căii oxazolului (ribo-2-(metiltio)o×azolină), formând o structură hibridă ribo-izoxazol-oxazo-Iină, care se prăbuşeşte la legătura NO reductivă. clivaj pentru a da nucleozidul citidină. Datele sugerează că diferite căi chimice, interacționând prebiotic plauzibile, ar fi putut crea moleculele cheie ale vieții de pe Pământul timpuriu.

Introducere

Viața este un fenomen complex care se bazează pe disponibilitatea unui număr mare de blocuri de construcție, cum ar fi aminoacizi, nucleozide și molecule care pot construi pereții celi și pot stabili rețele metabolice complexe.m Întrebarea cum ar putea toate aceste „molecule ale vieții” s-au format în absența unei mașini biosintetice eficiente în zorii vieții. Este una dintre cele mai mari provocări științifice.111 Primii pași către viață au necesitat formarea unor structuri de ordin superior din molecule care trebuie să se fi format în mediul abiotic de pe Pământul timpuriu. .121 Aceste molecule au învățat apoi să efectueze sinteza peptidelor.li Urey și Miller, de exemplu, au simulat condițiile Pământului timpurie presupuse și au descoperit că aminoacizii se pot forma prin lumină printr-o atmosferă compusă din H2, H2O, CH4 și NH3.141 De atunci , oamenii de știință au încercat să dezlege rețelele chimice care ar putea duce la formarea blocurilor de construcție ale vieții în condiții prebiotic plauzibile.

În acest context, o atenție deosebită a fost și este acordată căilor care pot genera aminoacizi,151 stabilirea potențialului precoce.

[a] J. Feldmann, MK Skaanning, M. Lommel, T. Kernmayr, Dr. P. Mayer, Prof. Dr. T. Carell

Departamentul de Chimie

Ludwig-Maximilians-Universitat München

Butenandtstr. 5-13, 81377 München (Germania)

E-mail: Thomas.Carell@lmu.de

[b] MK Skaanning*

Centru interdisciplinar de nanoștiință

Universitatea din Aarhus

Gustav Wieds Vej 14, 8000 Aarhus C (Danemarca)

['] Acești autori au contribuit în mod egal la această lucrare.

căi metabolice, M sau Iea la formarea de nucleozide purinice și pirimidinice.171

În special, întrebarea cu privire la modul în care nucleozidele de pirimidină s-ar fi putut forma în condiții plauzibile ale Pământului timpurie a fost una de lungă durată. Pe baza chimiei propuse de Orgel și colegii de muncă,181 Sutherland și Powner (Figura I) au raportat în piese seminale de lucru că cianamida (1) sau acidul tiocianic (2) pot reacționa cu glicolaldehida (3) pentru a da fie 2-aminooxazol (4)[9] sau 2-tioo×azol (5).ll°l S-a constatat că acești precursori reacţionează cu gliceraldehida (6) la ribo-2-aminooxazolină 7[9] și ribo-2-tiooxazolină 8,ll°l respectiv. Se propune ca ribo-2-aminooxazolina 7 să fi reacționat direct cu cianoacetilena (9) pentru a forma nucleozide de pirimidină.1111 În plus, metilarea ribo-2-tiooxazolinei 8 prin cianoacety-Ienă (9) și metanetiol (10) la ribo-2 -(metiltio)oxazolina 11 ar fi putut iniția formarea nucleozidelor 8-oxopurine în condițiile timpurii ale Pământului.1101 Căile raportate au avantajul de a evita riboza liberă (12) pentru nucleozidare, deși date recente sugerează că disponibilitatea ribozei (12) poate să nu fie o problemă de nedepășit.1121 Un potențial obstacol al căilor este nevoia de cianoacetilenă reactivă (9) într-o etapă târzie a sintezei, deoarece are un timp de înjumătățire de numai 11 zile într-un mediu apos (pH). 9, 30 °C).1131

Carell și colaboratorii au descoperit că cianoacetilena (9) poate fi prinsă direct de Liidroxilamină (NH2OH, 13), aflată deja în prima etapă a căii izoxazolului.1141 Hidroxilamina 13 se formează din NO2- și SO21141 și se poate acumula potențial în absența Fe2 '. În prezența Fe21 și dacă nu este prins direct, 13 va fi redus la amoniac,1151 care este o materie primă pentru căile prebiotice către aminoacizi.1161 Reacția lui 13 cu 9 dă 3-aminoizoxazol (14), care reacționează cu ureea.

ChimieEuropa

Excelență în cercetarea chimică la nivel mondial

articol de cercetare

doi.org/10.1002/ceur.202300013

N≡-SH

N=-NH2

HO

NH2OH (13)

• . | N

[10]

[14] Fe^{2+}, tioli

h2≡ [11]

8-oxo-adenme

8-oxo-hipoxantina

HO OH

16

•,0/-nh2

[14]

[14] riboză (12)

HCCCN [11]

H_2O hv

[11] cr=nh2∏ho U: R = OH -J h2υ 24[11]23

Figura 1. Reprezentarea căilor Sutherland, Powner și Carell către pirimidine și, respectiv, 8-oxo-purine, împreună cu o prezentare schematică a legăturii dintre aceste căi.

calea evită reacția Iate-Stage cu cianoacetilena (9), este dependentă de disponibilitatea ribozei libere (12).

Aici am investigat dacă cele două căi aparent incompatibile ale oxazolului și izoxazolului pot fi combinate pentru a da nucleozide de pirimidină fără a fi nevoie de riboză și adăugarea de cianoacetilenă în stadiul Iate (9).

Rezultate și discuții

Pentru a stabili o cale combinată, am recapitulat că tiocianatul (2) și glicolaldehida (3) formează 2-tiooxazol (5), care reacționează cu gliceraldehida (6) pentru a furniza ribo-2-tioox-azolină 8.110j Abaterea de la metilarea raportată inițial Etapa, am constatat că metilarea este posibilă începând cu N-metiluree (17), care se formează din cianat (18) și metilamină (19) (Figura 2a).[17] Nitrozarea a 17 (prin NO2) generale Λ/-metil-Λ/-nitrozuree (20), care se descompune spontan în condiții de bază la diazometan, 1171 permițând metilarea selectivă a funcționalității tiolului pentru a da 11 la randament de 25% (Figura 22).).

La începutul secvenței noastre de reacție, cianoacetilena (9) reacționează cu hidroxilamina (13) pentru a da 3-aminoizoxazol (14), care se formează chiar și în prezența Fe21, așa cum se arată în acest studiu. Am descoperit acum că 14 reacționează cu ribo-2-(metiltio)-oxazolina 11 sub formarea produsului 21. Deși nu am optimizat reacția, am observat formarea ribo-Λ/-izo×azolil-2-aminooxazolinei 21. cu un randament de aproximativ 6%, lângă materialul de pornire rămas. Scindarea ulterioară a legăturii izoxazol NO în prezența Cu2+ și tioli a generat apoi anhidronucleozida 22, care duce la citidină și uridină de-a lungul căilor cunoscute prin 23 și 24.lnl Pentru a studia condițiile într-un singur vas, care sunt prebiotic mai plauzibile, am amestecat ribo-2-(metiltio)oxazolină 11 cu 3-aminoizoxazol (14) şi CuCI2. Interesant, am observat formarea directă a anhidronucleozidei cu un randament de 38% în condiții ușor acide (pH≈4). Cromatograma prezentată în Figura 2c arată conversia eficientă a intermediarului Powner cu intermediarul isoxazol Carell în structura îmbinată 22. În acest scenariu credem că MeSH

doi.org/10.1002/ceur.202300013

Grupul de ieșire în sine oferă puterea de reducere și transformă Cu21 în Cu1, care catalizează ulterior deschiderea legăturii NO.1181 Când am efectuat în schimb reacția cu Fe^{2+}, care era foarte abundent pe Pământul timpuriu,1191 22 s-a format doar în urme (< 1 %).). În prezența atât a Cu21, cât și a Fe21, a fost observată și formarea lui 22, dar cu randamente reduse, ceea ce indică faptul că Fe21 împiedică reacția. Alți ioni metalici, cum ar fi Ca21, Co21, Ni21 sau Zn21, care sunt considerați a fi prebiotic disponibili,1191 au permis formarea a 22 în cel mai bun caz în urme. În absența sărurilor metalice, formarea de 22 într-un singur vas nu are loc.

Noua cale combinată raportată aici evită nevoia de riboză liberă și reacția Iate-Stage a cianoacetilenei. Cu toate acestea, o problemă potențială ar putea fi reacția ribo-2-(metiltio)oxazolinei 11 cu alți nucleofili în absența unui 3-aminoizoxazol (14), care ar pierde materiile prime. În plus, formarea 3-aminoizoxazolului (14) necesită cianoacetilenă (9), iar dacă 9 s-a format doar în urme, acest lucru s-ar aplica și 3-aminoizoxazolului (14). O soluție potențială la această problemă ar putea fi un proces de îmbogățire care permite formarea depozitelor de 3-aminoizoxazol (14). Prin urmare, am investigat interacțiunea sa cu ionii metalici divalenți Ca2', Fe2', Co2', Ni21, Cu21 și Zn21. Am descoperit că 3-aminoizoxazolul (14) formează complexe stabili în prezența fiecărui ion metalic, care cristalizează din soluție (Figura 3). Această posibilitate largă de depunere și acumulare de 3-aminoizoxazol (14) susține modelul căii cu cerneală propus aici. În continuare, am efectuat un experiment amestecând toate sărurile metalice menționate mai sus În prezența 3-amino-izoxazolului (14), și spre bucuria noastră, am observat că complexul Cu^{2+} ([Cu(3ai)4CI]CI) cristalizează mai întâi. . Deoarece Cu^{2+} este considerat un ion metalic prebiotic mai puțin abundent și concentrațiile sale exacte sunt discutabile,1191 este remarcabil că 3-aminoizoxazolul (14) permite îmbogățirea cu Cu^{2+}. Această observație susține și mai mult plauzibilitatea chimiei raportate aici, deoarece Cu + este necesar pentru a cataliza deschiderea legăturii NO și inițiază cascada de reacție la citidină (Figura 2). Pentru a demonstra că complexul îmbogățit ([Cu(3ai)4CI]CI) poate fi utilizat direct pentru reacția cu un singur vas, am amestecat cristalele izolate cu ribo-2-(metiltio)oxazolină 11 în condiții ușor acide (pH≈4).). După o zi la 25°C, anhidronucleozida 22 a fost într-adevăr obținută cu un randament de 17%, arătând că atât

părțile organice și anorganice ale zăcământului sunt disponibile din punct de vedere chimic.

Concluzie

Căile plauzibile prebiotic propuse în prezent către nucleozidele de pirimidină depind de intermediarii oxazol9 11 sau isoxazol 1141, dintre care unii se formează în reacții într-o singură oală determinate de cicluri umed-uscat. Dacă presupunem că Chimia prebiotică a avut loc în iazuri calde și puțin adânci, așa cum a presupus deja Charles Darwin, 1201 transformările chimice timpurii de pe Pământ au fost probabil în mare măsură nesincronizate, astfel încât toate moleculele inițiale și toți intermediarii erau prezenți într-un mediu de reacție la acelasi timp. Într-un astfel de scenariu, trebuie să presupunem că au avut loc reacții multiple între căile individuale. Un astfel de scenariu poate fi parțial ocolit prin extinderea conceptului la iazuri de mică adâncime interconectate, în care diferite procese chimice sunt separate spațial și temporal și se pot amesteca în anumite momente din cauza inundațiilor sau activităților geologice. Într-un astfel de scenariu, nu este nerealist că fie riboză, fie cianoacetilenă s-au format într-un iaz separat și apoi a intrat în locul principal de reacție. Cu toate acestea, chiar și în mai multe scenarii de iaz trebuie să presupunem că diferite căi de reacție au avut loc simultan.

Aici arătăm că cele două căi care au fost propuse pentru formarea nucleozidelor de pirimidină în condiții plauzibile ale Pământului timpurie, care au atât avantaje, cât și dezavantaje specifice, pot fi fuzionate pentru a da o cale unificată. Rezultatul arată că nucleozidele ca molecule prebiotice privilegiate se pot forma într-o varietate de condiții. Există multe căi către nucleozide și par a fi interconectate.

Mulțumiri

Mulțumim lui Matthew Powner pentru discuțiile utile, Mulțumim Fundației Volkswagen pentru finanțarea acestei cercetări (grani EvoRib). Acest proiect a primit finanțare de la Consiliul European pentru Cercetare (ERC) în cadrul programului de cercetare și inovare Orizont 2020 al Uniunii Europene în baza acordului grani nr 741912

[Ca(3ai)4CI2]

[(3ai)4CI2]

[(3ai)4CI2]

[(3ai)4CI2]

[(3ai)4CI]CI

[(3ai)2CI2]

Cl   ClClCl   Çi -J+cr
3aio. J . \ 3ai 3aк, J . \ 3ai   3aк,. eu . \ 3ai 3ak,. L.o3ai
ÇI

ChimieEuropa

Excelență în cercetarea chimică la nivel mondial

articol de cercetare

doi.org/10.1002/ceur.202300013

(EPiR). Sprijin suplimentar a fost obținut prin programul DFG CRCl 309 (325871075), grantul DFG Normalverfahren „Chimie prebiotică a nucleozidelor modificate” cu numărul 326039064.

Conflict de interese

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

Declarație de disponibilitate a datelor

Datele care susțin concluziile acestui studiu sunt disponibile de la autorul corespondent la cerere rezonabilă.

Cuvinte cheie: 3-aminoizoxazol • cupru Cataliza • originea vieții · chimie prebiotică · nucleozide pirimidinice

[1] R. Krishnamurthy, NV Hud, Chem. Rev. 2020, 120, 4613-4615.

[2] SJ Mojzsis In Prebiotic Chemistry and Life's Origin (Eds.: A. Neubeck, S. McMahon), Springer, 2022, pp. 21-76.

[3] F. Muller, L. Escobar, F. Xu, E. Wçgrzyn, M. Nainyté, T. Amatov, CY Chan, A. Pichler, T. Carell, Nature 2022, 605, 279-284.

[4] a) SL Miller, Science 1953, 117, 528-529; b) SL Miller, J. Am. Chim. Soc. 1955, 77, 2351-2361.

[5] M. Frenkel-Pinter, M. Samanta, G. Ashkenasy, LJ Leman, Chem. Rev. 2020, 120, 4707-4765.

[6] S. Nader, L. Sebastianelli, SS Mansy, Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A 2022, 380, 20200423.

[7] a) M. Yadav, R. Kumar, R. Krishnamurthy, Chem. Rev. 2020, 120, 4766-4805; b) DM Fialho, TP Roche, NV Hud, Chem. Rev. 2020, 120, 4806-4830.

[8] RA Sanchez, LE Orgel, J. Moi. Biol. 1970, 47, 531-543.

[9] a) C. Anastasi, MA Crowe, MW Powner, JD Sutherland, Angew. Chim. Int. Ed. 2006, 45, 6176-6179; Angew. Chim. 2006, 118, 6322-6325; b) MW Powner, B. Gerland, JD Sutherland, Nature 2009, 459, 239-242.

[10] S. Scări, A. Nikmal, D.-K. Bucar, S.-L. Zheng, JW Szostak, MW Powner, Nat. comun. 2017, 8, 1-12.

[11] a) J. Xu, V. Chmela, NJ Green, DA Russell, MJ Janicki, RW Gòra, R. Szabla, AD Bond, JD Sutherland, Nature 2020, 582, 60-66 ; b) J. Xu, M. Tsanakopoulou, CJ Magnani, R. Szabla, JE Sponer, J. Sponer, RW Gòra, JD Sutherland, Nat. Chim. 2017, 9, 303-309.

[12] a) H.-J. Kim, A. Ricardo, HI Illangkoon, MJ Kim, MA Carrigan, F. Frye,

S.A. Benner, J. Am. Chim. Soc. 2011, 133, 9457-9468; b) TP Roche, DM Fialho, C. Menor-Salván, R. Krishnamurthy, GB Schuster, NV Hud, Chem. EURO. J. 2023, 29, e202203036; c) K. Paschek, K. Kohler, BK Pearce, K. Lange, TK Henning, O. Trapp, RE Pudritz, DA Semenov, Life 2022, 12, 404; d) Z.-R. Zhao, X. Wang, Chem 2021, 7, 3292-3308; e) M. Haas, S. Lamour, SB Christ, O. Trapp, Commun. Chim. 2020, 3, 140.

[13] a) JP Ferris, RA Sanchez, LE Orgel, J. Mol. Biol. Rev. 1968, 33, 693–704; (b) J. Ferris, O. Zamek, A. Altbuch, H. Freiman, J. Mol. Evol. Rev. 1974, 3, 301–309.

[14] S. Becker, J. Feldmann, S. Wiedemann, H. Okamura, C. Schneider, K. Iwan, A. Crisp, M. Rossa, T. Amatov, T. Carell, Science 2019, 366, 76- 76. 82.

[15] LO Cisneros, WJ Rogers, MS Mannan, X Li, H Koseki, J Chem. ing. Date 2003, 48, 1164–1169.

[16] a) S. Islam, D.-K. Bucar, MW Powner, Nof. Chim. Rev. 2017, 9, 584–589; (b) S. Pulletikurti, M. Yadav, G. Springsteen, R. Krishnamurthy, Nof. Chim. Apoc. 2022, 14, 1142–1150; (c) A. Strecker, Liebigs Ann. Apoc. 1854, 91, 349–3

[17] C. Schneider, S. Becker, H. Okamura, A. Crisp, T. Amatov, M. Stadlmeier, 1999;

T. Carell, Angew. Chim. Int. Ed. 2018, 57, 5943-5946; Angew. Chim. 2018, 130, 6050-6054.

[18] C. Wan, J.-Y. Pang, W. Jiang, X.-W. Zhang, X.-G. Hu, J. Org. Chim. 2021, 86, 4557-4566.

[19] AD Anbar, Science 2008, 322, 1481-1483.

[20] H. Follmann, C. Brownson, Naturwissenschaften 2009, 96, 1265-1292.

[21] Numerele de depunere 2217036 (ligand), 2216042 (Ca), 2240029 (Fe), 2216043 (Co), 2216044 (Ni), 2216045 (Cu) și 2216046 (Zn) conțin datele suplimentare pentru această lucrare cristalografică. Aceste date sunt furnizate gratuit de către Centrul de date cristalografice Cambridge și serviciul Structuri de acces Fachinformationszentrum Karlsruhe.

Manuscris primit: 24 februarie 2023

Versiunea înregistrării online: м

ARTICOL DE CERCETARE

Sintezele prebiotice plauzibile ale nucleozidelor de ARN-pirimidină stabilite de Carell și colab., Powner colab. și Sutherland și colab. au fost combinate într-un concept unificat. Calea rezultată permite formarea de nucleozide de pirimidină fără a fi nevoie de riboză liberă sau de adăugarea în stadiu avansat de cianoacetilenă reactivă.

J. Feldmann, MK Skaanning, M.

Lommel, T. Kernmayr, Dr. P. Mayer,

Prof. Dr. T. Carell*

1 - 5

Un concept unificator pentru □

Formarea prebiotică a nucleozidelor ARN-pirimidinice

https://neculaifantanaru.com
https://neculaifantanaru.com/en/